

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-5065

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和61年(1986)1月10日

C 07 C 149/24
A 61 K 49/027188-4H
6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全7頁)

⑮ 発明の名称 脳イメージング剤

⑯ 特 願 昭60-91282

⑰ 出 願 昭60(1985)4月30日

優先権主張 ⑱ 1984年4月30日 ⑲ 米国(US) ⑳ 605368

⑳ 発 明 者 ヒュー ドナルド バ
ーンズ アメリカ合衆国, メリーランド 21014, ベルエアー, セ
ント フランシス ロード 1201㉑ 発 明 者 スーザン エリザベス
ゼミアン アメリカ合衆国メリーランド 21236, バルティモア, モ
ペック サークル 31-エフ㉒ 出 願 人 ザ ジョンズ ホツプ
キンズ ユニバーシイ アメリカ合衆国, メリーランド 21218, バルティモア,
サートイフオース アンド チャールズ ストリーツ (番
地なし)㉓ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名
最終頁に続く

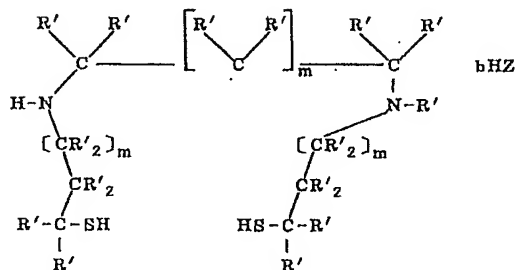
明 細 書

1. 発明の名称

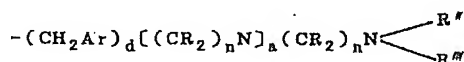
脳イメージング剤

2. 特許請求の範囲

1. 次の式:



[式中、各R'は独立に水素原子、アルキル基又はXであり、そして基R'の少なくとも1つはXであり、mは0又は1であり、Zは強酸の陰イオンであり、bは2以上の整数であり、そしてXは次の式、



(式中、R'及びR''は独立に水素原子又はアルキル基であり、Arは芳香族基であり、そしてa、d及びnは整数である。)で表わされる。]

で表わされる化合物。

2. Arがフェニレンである特許請求の範囲第

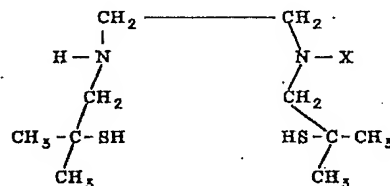
1項記載の化合物。

3. a及びdが0又は1であり、そしてnが2又は3である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

4. bが2又は3である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

5. Zがクロリドである特許請求の範囲第3項記載の化合物。

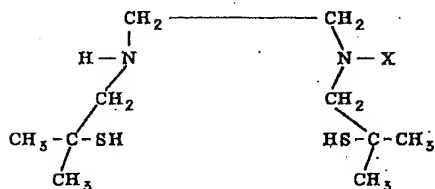
6. 次の式:



(式中、Xは、 $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ である。)

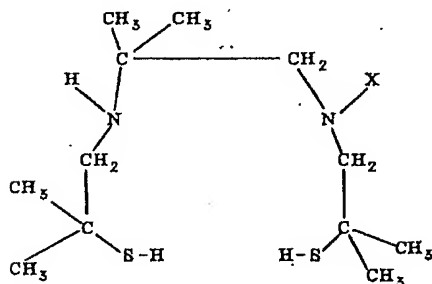
で表わされる特許請求の範囲第1項記載の化合物。

7. 次の式：



(式中、Xは $-(CH_2)_2NCH(CH_3)_2$ である、)
で表わされる特許請求の範囲第1項記載の化合物。

8. 次の式：



静脈に投与することができ、そして脳血液閥門を通過して脳組織に入る薬剤が必要である。

有用な脳イメージング剤は、放射性元素、及び該薬剤を血液に輸送し、血液をして脳血液閥門を通過せしめ、そして脳の種々の部分におけるその濃度を測定するために十分な時間にわたって脳組織中に該薬剤を保護せしめる構造を必要とする。好ましくは、脳の特定の部分に流れるイメージング剤の100%が脳組織に吸収され、そしてその薬剤が約4～6時間にわたって脳組織に留まり、その結果その濃度(そしてそれ故に、脳のその部分に流れて行った血液の量)が測定され得る。最初に、ヨウ素及びセシウムの放射性同位元素、すなわちI-123、I-125、I-131及びSe-75が考慮された。セシウム-75は貧弱なイメージング特性を供し、その放射能レベルは高過ぎ、そしてその半減期は長すぎる。従って、このものは患者を過剰な放射線量の危険にさらす場合がある。ヨウ素-131は同じ困難を有する。ヨウ素-125は半減期が長すぎ、そしてγ線強度が低すぎる。

(式中、Xは $-(CH_2)_2N(CH_2)_5$ である、)

で表わされる特許請求の範囲第1項記載の化合物。

9. 特許請求の範囲第1項記載の化合物とテクネチウムとの1:1錯体からなる配位化合物。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

この発明はテクネチウム(technetium)-99mの配位化合物、及びこれらを製造するためのキレート剤(リガンド)に関する。このテクネチウム化合物は診断用脳イメージング放射性医薬として有用である。

(発明の背景)

単光子放出コンピュータ化断層撮影法を用いる脳パーフュージョンイメージングは局所パーフュージョン、すなわち脳の種々の部分に分布する血液の量を評価する方法である。生ずるデータは脳の種々の部分における代謝活性を決定するために、例えば心拍の効果を評価する場合に有用な情報を提供する。その好結果を伴う適用のためには、

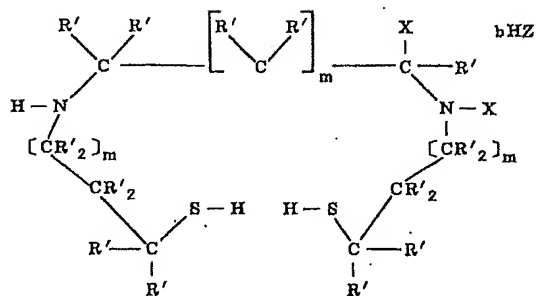
ヨウ素-123は有用であり、そして顕著な結果をもたらすN-イソプロピル-p-[I-123]ヨウダンフェタミンの形で予備的臨床研究の対象とされていた。しかしながら、I-123は非常に高価でありそして入手が容易でない。従って、ヨウ素-123と同じ利点を有し、そしてあまり高価でなく容易に入手できるテクネチウム-99mに基礎を置く化合物に注意が向けられた。このものは現在、種々の診断的核イメージング法のために最も広く使用されている放射性核種である。

テクネチウム-99m標識1,2-ジチア-5,8-ジアザシクロデカンを用いて研究が行われ、そしてその結果がKung等によりザ・ジャーナル・オブ・ニュークレア・メディチン(The Journal of Nuclear Medicine) Vol 25, 326-332頁に報告された。これらの化合物は脳血液閥門を効率的に通過することが見出された。しかしながら、これらは比較的短時間のみ脳組織に留まる。

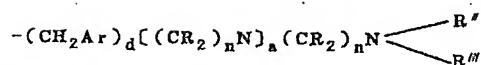
以下余白

〔発明の概要〕

この発明は、リガンド、及び該リガンドがテクネチウム-99m (Tc-99m) と共に形成する配位化合物に関する。この発明の化合物は、Tc-99m と共に安定な中性錯体を形成するポリアミノジチオールであり、これらの化合物は脳血液関門を通過することができ、そして脳イメージング剤として有用であるために十分な時間にわたって保持されることができる。これらの化合物は次の一般式：



〔式中、各R'は独立に水素原子、アルキル基、又は置換基X（この置換基は次の式：



で表わされる)であり、mは0又は1であり、Zは強酸の陰イオン、例えばクロリドであり、bは2以上の整数、好ましくは2又は3であり、そしてR'及びR''は独立に水素原子又はアルキル基であり、いずれかの追加のXはR'であり、Arは芳香族基、例えばフェニレンであり、そしてa、d及びnは整数である〕

で表わされる。好ましくはa及びdは0又は1であり、そしてnは2又は3である。

〔具体的な説明〕

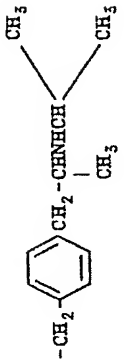
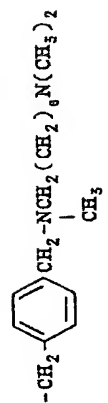

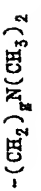
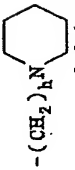
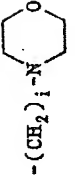
この発明の化合物は中性塩基の形で合成されるが、Tc-99m錯体はアミノ基の数に対応するのに十分な当量の酸、好ましくは塩酸との酸付加塩から合成される。

好ましいアルキル基は低級アルキル基、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基及びn-ブ

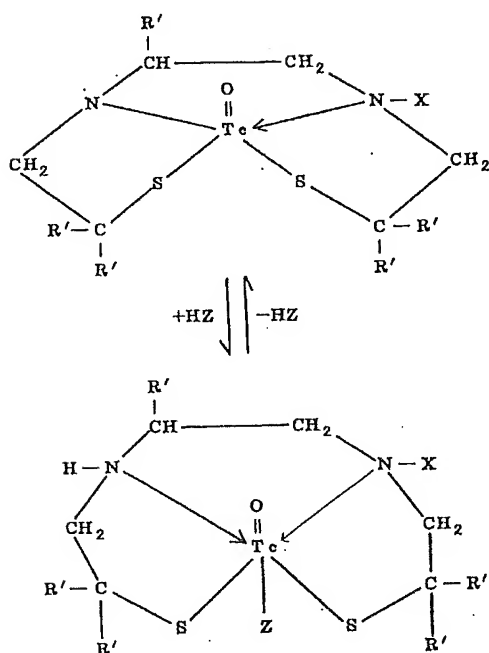
ロピル基であるが、高級アルキル基を使用することもできる。基R'及びR''は連結されてアルキル-アミノ側鎖Xの窒素を含有する複素環、例えばモルホリノ基を構成することができる。一般に、高級アルキル基は化合物の親脂性を増加し、これが脳中で保持を増加する傾向がある。他方、親脂性の増加は化合物の血漿への結合を増加し、そして脳血液関門の通過の容易さを低下せしめるであろう。化合物のオーバーオール親脂性はオクタノール/塩水係数を決定することにより評価することができ、この係数は約0.5～100の範囲にあるべきである。この値は、化合物をオクタノール及び塩溶液（水中0.9%）と混合し、そしてそれぞれの相に溶解する化合物の比率を測定することによって決定される。一層正確な情報はマウスにおける生分配(biodistribution)研究において導くことができる。

次に、この発明の代表的化合物における基X、及びR'の例を挙げる。

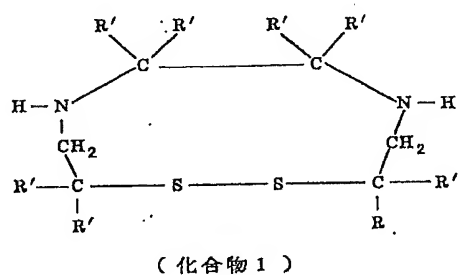
以下余白

X	R'
	H、X、又はアルキル
 (式中、eは1又は2)	H、X、又はアルキル
 (式中、fは2以上)	H、X、又はアルキル
 (式中gは2以上)	H、X、又はアルキル
 (式中hは2以上)	H、X、又はアルキル
 (式中iは2以上)	H、X、又はアルキル

この発明の典型的なテクノチウム-99m錯体は次の構造を有する。

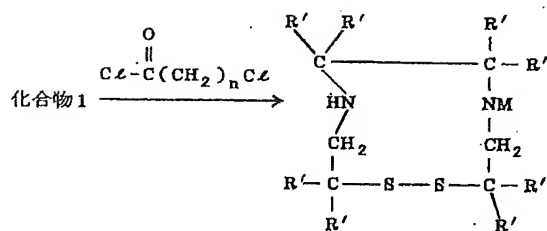


アルキル-アミノ側鎖が窒素原子に結合しているこの発明の化合物は次のような構造を有するジスルフィドから合成される。



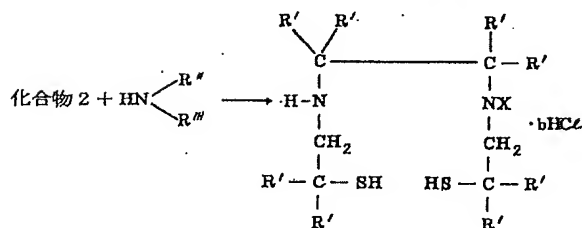
これらの出発物質の合成はすでに知られている [Corbin, ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Journal of Organic Chemistry) Vol. 41, 489-491, 1976]。次の記載は、前記の出発物質から出発する一連の反応段階の例である。

以下余白

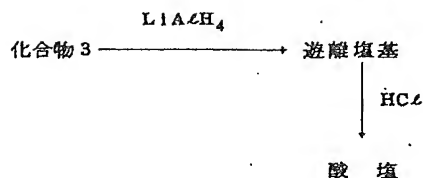


(式中、Mは $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{Cl}$ である)

(化合物2)



(化合物3)

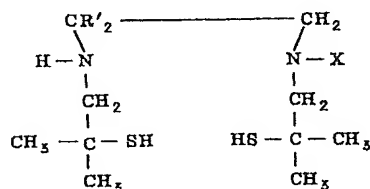


イメージング化合物は、塩化第一錫又はナトリウムチオネートのとき還元剤と、リガンド及びナトリウムパーテクネート(sodium pertechnetate)もしくはアンモニウムパーテクネート(Te-99m)との反応により容易に形成される。ほとんど定量的な収量が得られる。

ICRホワイトマウスにおいて、この発明の幾つかの錯体について生分配(biodistribution)研究を行った。0.5~2マイクロキュリーのTe-99m錯体を含有する塩溶液を静脈(尾)内に注射し、そして5、10、又は15分間後にマウスを殺し、そして脳組織内に存在する注射された量に対するものを測定した。その結果を第1表に示す。このデータは、アルキルアミノ側鎖を含有する化

合物は、側鎖が水素で置き換えられている対応化合物に比べてゆっくりと脳に取り込まれることを示している。他方、このデータは、アルキルアミノ基を含有するこの発明の化合物が非常に長時間脳に保持されることを明らかにしている。例えば、15分間後、化合物3の濃度は化合物1のそれに比べて15倍である。

第1表中の化合物は次の一般式を有する。



第1表

化合物	R'	X	脳中Te-99mの投与量に対する%		
			5分	10分	15分
1	H	-H	1.02	0.30	0.03
2	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	0.89	0.30	0.42
3	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	0.64	0.49	0.49
4	H	$(\text{N}-\text{エチルホリノ})\text{エチル}$			
5	H	$\text{-(CH}_2)_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2$ $(\text{N}-\text{2-ピリジニル})\text{エチル}$ $\text{-(CH}_2)_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2$			
6	CH ₃	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$			
7	CH ₃	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$			
8	CH ₃	$(\text{N}-\text{エチルホリノ})\text{エチル}$			
9	CH ₃	$\text{-(CH}_2)_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2$ $(\text{N}-\text{2-ピリジニル})\text{エチル}$ $\text{-(CH}_2)_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2$	2.19	-	1.01

この発明の化合物は第1にヒトにおいて有用である。しかしながら動物に適用することもできる。これらの化合物は、70 kgの体重のヒトに対して10～20ミリキュリーの投与量(体重に従って適切に調節される)で静脈内注射することができ、そしてイメージングは公知の方法に従って行われる。化合物は典型的には0.9%の塩を含有し、そして0.1～1 ml中に10～20ミリキュリーの化合物を含有する。

次に、この発明のイメージング剤の合成のための一般的方法を記載する。

1. ジアミノジスルフィド(化合物1)からのクロロアセタミド誘導体(化合物2)の調製

1 g (4.27ミリモル)のジアミノスルフィド(化合物1)及び30 mlのトルエンをフラスコに加え、そしてこの溶液を撹拌する。2.89 g (25.1ミリモル)のクロロアセチルクロリドを滴加する。酸クロリドを加える場合、ミルク状の懸濁液が形成される。添加が完了した後、フラス

コに蓋をし、そして内容物を数時間又は好ましくは一夜撹拌する。次に混合物を濾過し、そして濾液を希水酸化ナトリウム水溶液により中和する。次にこれを、50 mlずつのジエチルエーテルで3回次々に抽出する。エーテル抽出液を一緒にし、10 mlの水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で蒸発せしめてエーテルを除去する。非揮発性残渣は白色の固体である。このものはメタノールからの再結晶化により精製される。

2. クロロアセタミド誘導体(化合物2)のアミノアミド誘導体(化合物3)への転換

還流凝縮器及び撹拌機を装着したフラスコに前段階の生成物、5～7当量のアミン、及び20～40 mlの純メタノール又はエタノールを入れる。得られた溶液を一夜還流する。次に、減圧蒸発により揮発性成分を除去し、そして残渣を希水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化する。水相をエーテルで抽出し、そして抽出物を処理し、そして前段階と同様にして蒸発を行う。最初の生成物が固

体であれば、粗生成物をペンタンから再結晶化して結晶を得る。

3. トリアミノジチオールトリヒドロクロリドの調製

フラスコ中で1.92ミリモルのアミノアセタミド誘導体(化合物3)を40 mlのテトラヒドロフランに溶解する。この場合、あらたにナトリウム及びベンゾフェノン上で乾燥しそして蒸留したテトラヒドロフランを使用する。280 mg (7.38ミリモル)のリチウムアルミニウムヒドリドを少しずつ加える。フラスコは撹拌機及び凝縮器を有し、そしてフラスコの内容物を8時間還流する。反応を赤外分光法によりアミドカルボニル基の消失について監視するが、一般に反応が起こるのに十分な時間は2時間である。混合物を冷却し、そして塩化アンモニウムの飽和溶液の添加により反応を停止する。揮発性溶剤を生成せしめ、白色残渣が残り、これをエタノール中ですりつぶす。すりつぶしたものを濾過し、そして蒸発せしめる。白色残渣が残り、これを4 mlの水に溶解し、そし

てpHを9に調整する。曇った溶液が得られる。この溶液を、10 mlずつのジエチルエーテルで2回次々に抽出し、そしてエーテル相を一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発せしめて淡黄色～紫色の粘稠な残渣を得る。このものは遊離塩基ジチオールである。このジチオールをエーテルに再溶解し、そして小さいシリカゲルカラム(0.5～2 cm)に通す。出てくる無色の流出液に塩酸を加える。白色の沈澱が生成する。エーテルを蒸発せしめる。三塩酸塩が残る。

4. Te-99m による標識

2～4 mgのリガンドを、5～10ミリキュリーのナトリウムパーテクネート(Te-99m)及び0.1 mlの塩化第一錫溶液(2～4 mgの塩化第一錫を100 mlの純エタノールに溶解することにより調製する)を含む0.7 mlの塩溶液(0.9%)に溶解する。混合物を室温にて0.5時間反応せしめる。次に数滴の水酸化ナトリウム水溶液(0.1 N)を加えてpHを11に調整する。生成物を、ゴム栓をした試験管に移し、そして1 mlずつのヘキサンで、

渦流ミキサー中で3回抽出する。ヘキサン抽出液を窒素のもとで蒸発乾固する。次に、生成物を0.5 mlのエタノールに溶解し、そして塩溶液5 ml中50 マイクロキュリーの比活性に希釈する。

テクネチウム99錯体の製造のため、1.2 ミリモルのリガンドを、エタノール及び水を1:3の比率で含有する溶液40 ml中1 mモルのアンモニウムパーテクネート(99 m)と共に攪拌する。8 mlの2N水酸化ナトリウム中に1.3 ミリモルのナトリウムジチオネートを含有する溶液をゆっくり加え、そしてこの混合物を温度にて3時間攪拌する。結晶が生成するまで蒸発により容積を減少せしめ、そして結晶をろ過により分離する。結晶を水で洗浄し、空気乾燥し、そしてアセトニトリル及び水を2:1の比率で含有する混合物から再結晶化する。生成物が結晶化しなければ、これを塩化メチレン中に抽出し、有機相を水で2回洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥する。次に、80 mlの石油エーテルを加えることにより生成物を結晶化することができる。次にこれを上記のようにし

て再結晶化する。

この発明が好ましい態様に言及して記載させることが理解されよう。この発明の範囲から逸脱することなく組成、合成法及び投与方法の詳細を変更することができる。

特許出願人

ザ ジョンズ ホプキンズ
ユニバーシティ

特許出願代理人

弁理士	青	木	朗
弁理士	西	館	和之
弁理士	福	本	積
弁理士	山	口	昭之
弁理士	西	山	雅也

第1頁の続き

優先権主張

②1985年4月17日③米国(US)④723011

⑦発明者

レオン アンソニー
エツプス
アメリカ合衆国, メリーランド 21207, バルティモア,
ヒルスメアー ロード 3479

⑦発明者

アルフレッド ビンセ
ント クラマー
アメリカ合衆国, メリーランド 21204, バルティモア,
チャールズ リッジ ロード 7017

⑦発明者

ロバート フランシス
ダナルズ
アメリカ合衆国, メリーランド 21218, バルティモア,
イースト サーティフォース ストリート 625